Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

Ueber die Verschiedenheit in der Wirkungsstärke von Links-, Inaktivem und Rechts-Hyoscyamin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Franz Wallenhorst
appr. Arzt aus Wallenhorst.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1927

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg

am 26. Oktober 1927.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. Gürber.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556027_0117

Die Beziehungen zwischen optischer Aktivität isomerer Pharmaka und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit ist schon vielfach Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen. So haben Ladenburg und Falk gezeigt, daß das natürliche d-Coniin und das künstliche i-Coniin am Kaninchen gleiche Wirksamkeit aufwiesen. Poulsson dagegen fand einen Unterschied in der anaesthetischen Wirksamkeit von d- und l-Cocain an der Zungenschleimhaut, und zwar derart, daß d-Cocain schneller und in geringerer Konzentration zur Anaesthesie führte als l-Cocain, während dieses wiederum in seinen Wirkungen länger anhielt. — Ferner zeigte Hesse Wirkungsunterschiede zwischen i-Hyoscin = Atroscin (der Name „Atroscin" = i-Hyoscin stammt von Hesse) und l-Hyoscin = Scopolamin (Name: von Schmidt). — Besonders eingehende Unterschiede über optisch isomere Pharmaka und ihre Wirksamkeit liegen vor von Robert Arthur Cushny. Dieser Forscher untersuchte die pharmakologische Wirksamkeit von Atropin, l- und d-Hyoscyamin und kam zu dem Schluß, daß bezüglich der parasympathischen Endwirkung (Speichelsekretion, Herz, Vagus und Pupille) das l-Hyoscyamin 12—14 mal so wirksam sei als das d-Hyoscyamin, und daß das Atropin $\frac{13}{24}$, somit rund die Hälfte der Wirksamkeit des l-Hyoscyamin besitze. — Am Zentralnervensystem der Säugetiere, ferner am Herzen und an den motorischen Synapsen des Frosches fand Cushny keinen Wirkungsunterschied zwischen Atropin und l-Hyoscyamin, dagegen fand er bei Atropin und in noch stärkerem Maße bei d-Hyoscyamin eine erhebliche Steigerung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes.

Diese Erscheinungen erklärt Cushny damit, daß verschiedene Organe befähigt sind, zwischen optisch isomeren

Pharmaka auszuwählen, während anderen Organen diese Fähigkeit abginge. Zu ähnlichen Ergebnissen wie beim Atropin kam Cushny auch bei den Isomeren des Nebennieren-Alkaloides, und zwar erwies sich das l-Adrenalin etwa 15 mal wirksamer als das d-Adrenalin, während Cushny für das i-Adrenalin die halbe Wirksamkeit des l-Isomeren nachweisen konnte.

In jüngster Zeit konnte im hiesigen pharmakologischen Institut K. Wirth im Durchströmungsversuch und an isolierten Organen, ferner O. Geßner bei parenteraler Zufuhr an Kaltblütern feststellen, daß ein derartig großer Wirkungsunterschied zwischen l-, i- und d-Suprarenin, wie ihn Cushny angab, keineswegs besteht. Vielmehr zeigte sich, daß das d-Suprarenin eine verhältnismäßig große Wirksamkeit im Vergleich zum l-Suprarenin aufwies, und daß ein sichtbarer Unterschied in der Wirksamkeit zwischen l- und i-Suprarenin nicht zu bemerken war.

Diese auffallenden Ergebnisse ließen es wünschenswert erscheinen, auch bei den isomeren Hyoscyaminen nochmals die pharmakologische Wirksamkeit vergleichend zu untersuchen, und zwar erschien dieses Vorgehen um so mehr berechtigt, als Cushny wegen der kleinen ihm zu Gebote stehenden Menge von d-Hyoscyamin (60 mg) nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Versuchen gerade mit diesem Alkaloid ausführen konnte. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Gürber untersuchte ich daher die pharmakologische Wirksamkeit von l- und d-Hyoscyamin und Atropin am isolierten Auge von Kaltblütern, ferner am Auge in situ bei der Katze und im Selbstversuch.

Die zur Untersuchung benutzten Pharmaka waren:

1. Atropinum basicum (Präparat von F. Hoffmann - La Roche & Co.)
2. l-Hyoscyaminum basicum (Präparat von F. Hoffmann-La Roche & Co.)

3. d-Hyoscyaminum basicum, das im hiesigen pharmazeutischen Institut dargestellt worden war.[1])

Die zu den Versuchen benutzten Lösungen wurden jedesmal frisch bereitet, und zwar stellte ich zu den Versuchen an Warmblütern $1\,^0/_{00}$ Lösungen der freien Basen in Ringer her. Für die Versuche an Kaltblütern, zu denen mindestens 10 fach konzentrierte Lösungen gebraucht wurden, benutzte ich Lösungen der Sulfate der Alkaloide, welche durch Zugabe der rechnerisch genau ermittelten Menge einer $^n/_{10}$ H_2SO_4 zu den freien Basen, ebenfalls in Ringer, hergestellt wurden.

I.

Versuche an isolierten Frosch- u. Krötenaugen.

Da die oben erwähnten Untersuchungen von K. Wirth und O. Geßner mit Adrenalin an isolierten Kaltblüteraugen gute Ergebnisse erzielt hatten, schien mir diese, bekanntlich von Ehrmann angegebene Methode für die Prüfung der Wirksamkeit der isomeren Hyoscyamine geeignet. Zu den Versuchen verwendete ich die isolierten Augen von Rana temporaria und dem Vorschlage von O. Geßner gemäß die Augen von Bufo vulgaris und Bufo calamita. Die Krötenaugen eignen sich für derartige Untersuchungen besser als die Froschaugen, weil die Pupillen der isolierten Krötenaugen sich schnell und maximal im Sonnenlicht verengern, während bei den Froschaugen trotz intensivster Bestrahlung keine volle Miosis zu erzielen war. Im einzelnen ging ich bei den Augenversuchen in folgender Weise vor:

Nach der Enthauptung der Tiere wurden die Augen enukleiert und von den anhaftenden Lidern und Bindegewebsteilen befreit, der Nervus opticus wurde dicht vor seinem Eintritt in den Bulbus durchtrennt. Die so präparierten

[1]) Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Gadamer danke ich auch an dieser Stelle für die gütige Herstellung und freundliche Ueberlassung dieses Präparates.

Augen wurden in kleine, am Boden mit etwas Zellstoff belegte Glasschälchen verbracht, die soviel Flüssigkeit (Ringer-, Alkaloidlöung) enthielten, daß die Augen zu etwa $^3/_4$ von ihr bedeckt waren. Jedes Augenpaar setzte ich dann dem direkten Sonnenlichte aus, bis stärkste Verengerung der Pupillen eingetreten war. Dann wurden die Augen der Einwirkung der betreffenden Alkaloidlösung unterworfen. Die Veränderungen in der Pupillenweite wurden durch Messung der Querdurchmesser der Pupillen in mm bestimmt.

Versuch I.

Zwei Paar isolierte Augen von Rana temporaria.

Tag u. Zeit	1.		2.	
	a	b	a	b
8. I. 27 12^{05}	Atropin 1 : 1000	Kontrolle	l-Hyoscyamin 1 : 1000	Kontrolle
12^{05}	1,5 mm	1,5 mm	1,5 mm	2,0 mm
1^{15}	2,0 mm	1,5 mm	2,0 mm	2,0 mm
3^{30}	2,0 mm	1,5 mm	1,5 mm	2,0 mm

Aus Versuch 1 ergibt sich, daß am isolierten Froschauge Atropin $1 : 10^3$ und l-Hyoscyamin $1 : 10^3$ innerhalb einer Stunde eine mäßige gleichgroße Pupillenerweiterung bewirkten; besonders bemerkenswert erscheint der später nicht wieder erhobene Befund, daß die l-Hyoscyaminwirkung schneller abklang als die Atropinwirkung.

Da in weiteren Versuchen mit Froschaugen keine besonders eindeutigen Ergebnisse zu erzielen waren, und da es vor allen Dingen nicht gelang, die Pupillen der Froschaugen durch Sonnenlichtbestrahlung maximal zu verengern, ging ich im folgenden zu den Versuchen an isolierten Krötenaugen über.

Versuch 2.

Zwei Paar isolierte Augen von Bufo calamita. Alle Pupillen durch Sonnenlicht maximal verengt: Iris vollkommen geschlossen. Benutzt wurden Lösungen von Atropinum sulfur. 1 : 100 und l-Hyoscyaminum sulf. 1 : 100.

Tag u. Zeit	1. a	b
9. II. 27	11h Atropin 1 : 100	Kontrolle
11 00	Pupille: strichförmig	Pupille: strichförmig
11 15	unverändert	unverändert
11 25	beginnende Erweiterung	„
11 40	zunehmende Erweiterung $^3/_4$ mm	„
11 55	$1^1/_2$ mm	„
12 15	2,0 mm	„
12 45	fast 2,5 mm	„
1 00	„ 3,0 mm	„
2 00	unverändert	„
4 45	2,0 mm	„
6 45	$1^3/_4$ mm	„

Tag u. Zeit	2. a	b
9. II. 27	11h l-Hyoscyamin 1 : 100	Kontrolle
11 00	Pupille: strichförmig	Pupille: strichförmig
11 15	beginnende Erweiterung	unverändert
11 30	zunehmende Erweiterung $^3/_4$ mm	$1^1/_2$ mm
11 55	1 mm	$1^3/_4$ mm
12 15	$1^1/_4$ mm	„
12 45	$1^1/_2$ mm	„
1 00	2,0 mm	„
2 00	2,0 mm	„
4 45	2,5 mm	„
6 45	„	„

Aus Versuch 2 ergibt sich, daß nach fast einstündiger Einwirkung die Pupillenerweiterung des Atropin-Auges schon weiter vorgeschritten ist als die des l-Hyoscyamin-Auges; dagegen hielt in diesem Versuche die l-Hyoscyamin-Wirkung erheblich länger an als die Atropin-Wirkung.

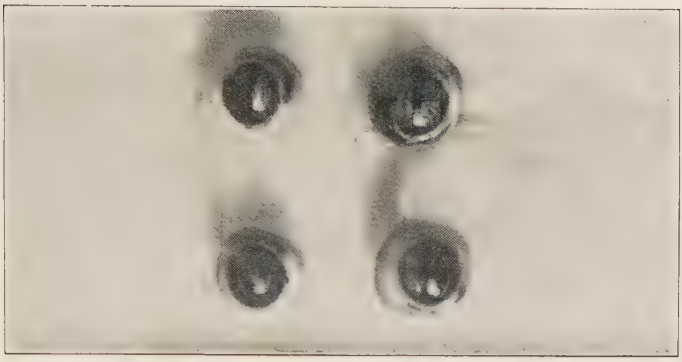
Versuch 3.

Zwei Paar isolierte Augen von Bufo vulgaris, Pupillen durch Sonnenbestrahlung strichförmig verengt.

Tag u. Zeit	1. a	b
3. II 27	12^{10} Atropin sulf. 1 : 100	Kontrolle
12^{10}	Pupille: strichförmig	Pupille: strichförmig
12^{55}	beginnende Erweiterung	unverändert
1^{15}	$^3/_4$ mm	„
1^{45}	1 mm	„
2^{20}	fast $1^1/_2$ mm	„
3^{00}	$1^1/_2$ mm	„
3^{35}	„	„
4^{20}	Photo	Photo
6^{00}	fast 2,0 mm	unverändert

Tag u. Zeit	2. a	b
3. II. 27	12^{15} l-Hyoscyam.sulf.1:100	Kontrolle
12^{15}	Pupille: strichförmig	Pupille: strichförmig
12^{45}	beginnende Erweiterung	unverändert
1^{00}	fast 1 mm	„
1^{30}	$1^1/_4$ mm	„
1^{45}	$1^1/_2$ mm	„
2^{20}	fast 2,0 mm	„
3^{00}	2,0 mm	„
3^{35}	$2^1/_4$ mm	„
4^{20}	Photo	Photo
6^{00}	unverändert	unverändert

Abbildung 1.



Erklärung zu Abbildung 1:

2 Paar isol. Augen von Bufo vulgaris.

1 a, Auge in Atropin 1 : 100, 1 b Kontrolle

2 a, Auge in l-Hyoscyamin 1 : 100, 2 b Kontrolle.

Versuch 3 zeigt eine schneller eintretende und intensivere mydriatische Wirkung des l-Hyoscyamins gegenüber dem Atropin. Aus der Abbildung 1 ist die Differenz in der maximalen Wirkung deutlich zu ersehen.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit isolierten Kaltblüteraugen.

Soweit die Ehrmann'sche Methode einen Schluß in dieser Richtung zuläßt, ergibt sich aus den Untersuchungen an isolierten Kaltblüteraugen, daß zwischen der pupillenerweiternden Wirkung des Atropin und l-Hyoscyamin kein wesentlicher Unterschied besteht.

Von Versuchen mit d-Hyoscyamin an Kaltblüteraugen wurde Abstand genommen, weil bei der hohen Konzentration, die für diese Versuche notwendig war, die zur Verfügung stehende Menge dieses Alkaloides für die weiteren Untersuchungen am Auge von Warmblütern nicht ausreichend gewesen wäre.

II.
Versuche am Katzenauge in situ.

Da die Kaltblüteraugen sich gegenüber l-Hyoscyamin und Atropin relativ wenig empfindlich erwiesen, erschien es mir angebracht, die Wirkung der genannten Alkaloide durch Einträufeln in den Konjunktivalsack der lebenden Katze zu prüfen. Dabei ging ich so vor, daß ich an ein und derselben Katze jeweils zwei Alkaloide zur Einwirkung brachte und die mydriatische Wirkung auf beiden Augen verglich, nachdem ich im Gegensatz zu Cushny, der mit der minimal wirksamsten Dosis obiger Alkaloide seine Versuche anstellte, zunächst die geringste Dosis für die Maximalerweiterung der Pupillen suchte, um dann die weiteren vergleichenden Untersuchungen anzustellen, einmal zwischen Atropin und l-Hyoscyamin und Atropin und d-Hyoscyamin und dann zwischen l-Hyoscyamin und d-Hyoscyamin. Dabei stellte ich nicht nur fest, auf welchem Auge die Wirkung zuerst eintrat, welche Pupille die stärkste Erweiterung erfuhr, sondern widmete auch der Dauer der Mydriasis meine Aufmerksamkeit. Mit besonderer Sorgfalt wurde das Einträufeln der Lösungen in den Bindehautsack vorgenommen, ein Ausfließen durch Zuhalten der Lider verhindert und so gleichmäßige Dosierung der Alkaloide gewährleistet.

Versuch 4.

Katze, Gewicht 1250 g

l-Hyoscyamin. basic. 1 : 10 000 Atropinum basic. 1 : 10000

Tag u. Zeit	linkes Auge	rechtes Auge
17.I.27 11^{00}	l-Hyoscyamin 1 : 10000	Atropin 1 : 10000
11^{45}	kleine Erweiterung, stärker als rechts	eben sichtbare Erweiterung
12^{30}	Zunehmende Erweiterung	$^1/_4$ maximal erweitert
1^{00}	etwa $^1/_3$ maximal erweitert	$^1/_3$ „ „
4^{10}	unverändert	unverändert
18.II.27 9^{00}	normal	normal

Versuch 4 zeigt, daß sowohl Atropin als auch l-Hyoscyamin in der Dosis 1 : 10000 zwar die gleiche Wirkung haben, und daß nach 2-stündiger Einwirkungsdauer bei beiden die gleiche höchste Erweiterung erzielt ist, daß aber die Wirkung bei Atropin schneller eintritt.

Versuch 5.

Katze, Gewicht 900 g

l-Hyoscyaminum basic. 1 : 2500

Atropinum basic. 1 : 2500

Tag u. Zeit	linkes Auge	rechtes Auge
19. I. 27 10^{10}	l-Hyoscyamin 1 : 2500	Atropin 1 : 2500
10^{45}	$^1/_2$ erweitert	beginnende Erweiterung
11^{10}	$^3/_4$ „	$^1/_2$ erweitert
12^{00}	fast maximal erweitert	$^3/_4$ „
1^{00}	unverändert	unverändert
5^{00}	Erw. auf $^1/_3$ zurück	fast normal
20. I. 9^{50}	noch etwas erweitert	normal
4^{00}	normal	

Aus Versuch 5 ergibt sich, daß durch l-Hyoscyamin 1 : 2500 in 110 Minuten eine fast maximale Pupillenerweiterung eingetreten ist, während in diesem Versuche die Wirkung des Atropin 1 : 2500 später einsetzte und auch nur ungefähr $^3/_4$-Erweiterung der Pupille erzielte.

Versuch 6.

Katze, Gewicht 2300 g

l-Hyoscyaminum basic. 1 : 2000

Atropinum basic. 1 : 1000

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
21. I. 27 11^{35}	l-Hyoscyamin 1 : 2000	Atropin 1 : 1000
12^{20}	fast $^1/_2$ erweitert	$^1/_2$ erweitert
12^{35}	$^3/_4$ erweitert	stark $^3/_4$ erweitert
12^{45}	fast maximal erweitert	fast maximal erweitert
1^{00}	unverändert	unverändert
4^{15}	maximal erweitert	maximal erweitert
5^{45}	unverändert	unverändert
7^{00}	„	„
22. I. 10^{00}	auf $^1/_2$ zurück	auf $^3/_4$ zurück
11^{50}	unverändert	unverändert
22. I. 1^{00}	unverändert	unverändert
5^{00}	auf $^1/_2$—$^1/_3$ zurück	auf $^2/_3$ zurück
23. I. 11^{00}	auf $^1/_3$ zurück	auf $^1/_2$ zurück
5^{30}	unverändert	unverändert
24. I. 10^{10}	noch fast $^1/_4$ erweitert	auf $^1/_3$ zurück
4^{30}	fast normal	auf $^1/_4$ zurück
25. I. 11^{00}	normal	fast normal
5^{00}	—	unverändert
26. I. 10^{15}	—	normal

Aus Versuch 6 geht hervor, daß l-Hyoscyamin 1 : 2000 gegenüber dem Atropin 1 : 1000 zwar eine etwas langsamer eintretende Wirkung zeigt, daß es aber nach 70 Minuten dem Atropin in seiner Wirkung gleichkommt, somit doppelt so stark wirksam ist als Atropin. Doch zeigt das Atropin eine bedeutend länger anhaltende Wirkung als das l-Hyoscyamin, da am Nachmittage des 3. Tages nach der Einträufelung die Pupille des mit l-Hyoscyamin behandelten Auges sich bei starker Sonnenbestrahlung bereits wieder maximal verengte, während bei dem Atropin-Auge erst am Morgen des 6. Tages vollkommene Rückkehr zur Norm erreicht war.

Versuch 7.

Katze, Gewicht 1250 g
l-Hyoscyaminum basic. 1 : 1500
Atropinum basic. 1 : 1000

Tag u. Zeit	linkes Auge	rechtes Auge
26. I. 27 10^{30}	Atropin 1 : 1000	l. Hyoscyamin 1 : 1500
10^{50}	beginnende Erweiterung	beginnende Erweiterung
11^{00}	$^1/_3$ erweitert	$^1/_3$ erweitert
11^{30}	fast $^2/_3$ erweitert	$^1/_2$ erweitert
12^{00}	fast maximal erweitert	$^3/_4$ erweitert
12^{20}	unverändert	fast maximal erweitert
12^{45}	maximal erweitert	maximal erweitert
5^{00}	unverändert	unverändert
27. I. 9^{45}	auf $^1/_2$ zurück	auf $^1/_3$ zurück
4^{15}	auf $^1/_3$ zurück	fast normal
28. I. 9^{45}	auf $^1/_4$ zurück	normal
5^{00}	fast normal	—
29. I. 10^{00}	normal	—

Dieser Versuch ergibt nach Einträufelung von Atropin 1 : 1000 und l-Hyoscyamin 1 : 1500 in der ersten halben Stunde der Einwirkungsdauer eine zu Beginn gleich starke Pupillenerweiterung, während nach einer Wirkungsdauer von 1 Stunde die l-Hyoscyaminwirkung etwas zurückbleibt, aber nach weiteren 50 Minuten dem Atropin in der Wirkung wieder nachkommt und nach weiteren 15 Minuten gleich dem Atropin zur maximalen Pupillenerweiterung führt. Was die Dauer der Wirkung angeht, so ist auch in diesem Versuche die l-Hyoscyaminwirkung volle 24 Stunden früher auf die Norm abgeklungen als die des Atropin.

Versuch 8.

Katze, Gewicht 1250 g
Atropinum basic. 1 : 1000
d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000.

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
27. I. 27 4^{55}	Atropin 1 : 1000	d-Hyoscyamin 1 : 1000
5^{25}	stark $^1/_2$ erweitert	fast $^1/_4$ erweitert
5^{40}	$^3/_4$ „	$^1/_3$ „
6^{00}	fast maximal erweitert	unverändert
6^{50}	maximal erweitert	$^1/_2$ erweitert
28. I. 10^{00}	auf $^3/_4$ zurück	fast normal
1^{00}	auf $^1/_2$ zurück	normal
5^{00}	„ $^1/_3$ „	—
29. I. 10^{00}	fast normal	—
5^{10}	normal	—

Bei diesem Versuche finden wir, daß die Atropin-Wirkung 1 : 1000 wie auch in den früheren Versuchen zur maximalen Pupillenerweiterung führte, während die Wirkung des d-Hyoscyamin nur halbe Erweiterung der Pupille zur Folge hatte und schon nach 18 Stunden vollständig verschwunden war.

Versuch 9.

Katze, Gewicht 2300 g
l-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000
d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000.

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
31. I 27 10^{15}	d-Hyoscyamin 1 : 1000	l-Hyoscyamin 1 : 1000
10^{30}	keine Erweiterung Pupille: 2 mm ⌀	$^1/_2$ erweitert

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge	Bemerkungen
10^{45}	keine Erweiterung Pupille: 2 mm	fast maximal erweitert	Fortsetzung von Vers. 9
11^{00}	beginnende Erweiterung Pupille: 4 mm	maximal erweitert	
31. I. 11^{30}	fast $^1/_2$ erweitert Pupille: 6 mm	unverändert	
12^{00}	gut $^1/_2$ erweitert Pupille: 8 mm	"	
12^{30}	$^3/_4$ erweitert Pupille: 10 mm	"	
1^{00}	unverändert	"	
4^{45}	"	"	
1. II. 10^{00}	fast normal	"	
5^{00}	normal	noch gut $^3/_4$ erweitert	
2. II. 10^{00}	—	noch fast $^3/_4$ erweitert	
5^{00}	—	auf $^1/_2$ zurück	
3. II. 10^{30}	—	auf $^1/_3$ zurück	
4^{45}	—	auf $^1/_4$ zurück	
4. II. 10^{15}	—	fast noch $^1/_4$ erweitert	
4^{30}	—	fast normal	
5. II. 9^{30}	—	normal	

Versuch 9 zeigt die sehr schnell eintretende, maximale Erweiterung der Pupille durch l-Hyoscyamin 1:1000, die 5 Tage anhielt, aber auch eine noch etwas stärkere Wirkung des d-Hyoscyamin 1:1000 als im vorigen Versuche. (In diesem Versuche erzielte das d-Hyoscyamin etwa 75 % Wirksamkeit im Vergleich zum l-Hyoscyamin, während in Versuch 8 nur 50—60 % erreicht wurden).

Versuch 10.

Katze, Gewicht 2300 g
Atropinum basic. 1 : 2000
d-Hyoscyamin. basic. 1 : 1000

Tag u Zeit	linkes Auge	rechtes Auge
9. II. 27 12^{15}	Atropin 1 : 2000	d-Hyoscyamin 1 : 1 00
12^{45}	beginnende Erweiterung	keine Erweiterung
1^{05}	$^1/_3$ erweitert	beginnende Erweiterung
1^{25}	$^3/_4$ erweitert	$^1/_2$ erweitert
2^{00}	fast maximal erweitert	$^3/_4$ erweitert
4^{45}	90 % maximal erweitert	fast 80 % maximal erw.
6^{25}	unverändert	unverändert
10. II. 9^{45}	auf $^1/_3$ zurück	fast normal
4^{30}	auf $^1/_4$ zurück	normal
11. II. 10^{00}	fast normal	—
4^{50}	unverändert	—
12. II. 9^{45}	noch eben sichtbar erweitert	—
4^{35}	normal	—

In diesem Versuche erzielte das Atropin 1 : 2000 noch etwa 90 % der Maximalerweiterung der Pupille und das d-Hyoscyamin 1 : 1000 etwa 80 % der Maximalerweiterung nach einer Wirkungsdauer von 4 $^1/_2$ Stunden, wobei die Wirkung des Atropins schneller eintrat als die des d-Hyoscyamin. Auch war hier die Wirkungsdauer des Atropin wie in den früheren Versuchen bedeutend länger sichtbar als die des d-Hyoscyamin, die schon nach 26 Stunden vollständig verschwunden war.

Also zeigt dieser Versuch, daß außer der beträchtlich längeren Wirkungs dauerdes Atropin gegenüber dem d-Hyoscyamin das Atropin doppelt so stark wirksam ist als das d-Hyoscyamin.

Versuch 11.

Katze, Gewicht 2300 g
l-Hyoscyaminum basic. 1 : 3000
d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000.

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
22. II. 27 10^{35}	l-Hyoscyamin 1 : 3000	d-Hyoscyamin 1 : 1000
11^{00}	beginnende Erweiterung	beginnende Erweiterung
11^{20}	$^1/_2$ erweitert	$^1/_2$ erweitert
12^{00}	fast maximal erweitert	fast maximal erweitert
1^{30}	maximal erweitert	unverändert
5^{20}	Photo	Photo
23. II. 10^{00}	auf $^1/_3$ zurück	auf $^1/_4$ zurück
4^{30}	auf $^1/_4$ zurück	fast normal
24. II. 10^{00}	fast normal	normal
4^{40}	normal	—

Abbildung 2.

r l

Erklärung zu Abbildung 2:
Katze: rechts: l-Hyoscyamin 1 : 3000
links: d- „ 1 : 1000

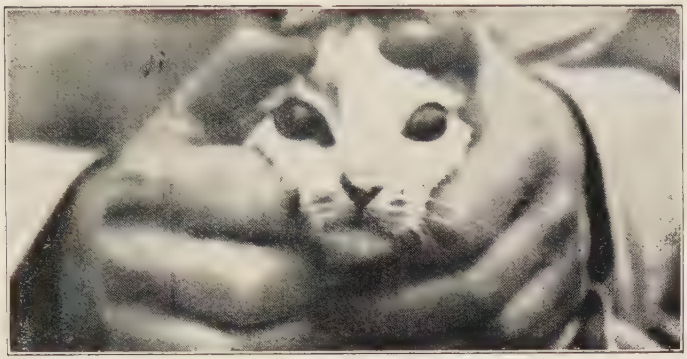
Versuch 11, bei dem die maximale Wirksamkeit von l-Hyoscyamin 1:3000 und d-Hyoscyamin 1:1000 auch (wie die Abbildung 2 zeigt) in der photographischen Aufnahme festgehalten wurde, zeigt noch nach einer Einwirkungsdauer von 6 Stunden und 45 Minuten die fast gleiche Wirksamkeit zwischen l-Hyoscyamin 1:3000 und d-Hyoscyamin 1:1000, wonach somit das l-Hyoscyamin nur rund 3 mal so wirksam erscheint als d-Hyoscyamin und nicht 12–14 mal wie Cushny behauptet.

Versuch 12.

Katze, Gewicht 2300 g
Atropinum basic. 1 : 2000
d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000

Tag u. Zeit	rechtes Auge	linkes Auge
28. II. 27 10^{55}	Atropin 1 : 2000	d-Hyoscyamin 1 : 1000
11^{30}	beginnende Erweiterung	beginnende Erweiterung
12^{00}	fast $^3/_4$ erweitert	$^1/_2$ erweitert
12^{30}	fast maximal erweitert	$^3/_4$ erweitert
4^{25}	Photo	Photo
1. III. 9^{30}	auf $^1/_3$ zurück	fast normal
4^{45}	„ $^3/_4$ „	normal
2. III. 10^{00}	fast normal	—
4^{50}	normal	—

Abbildung 3.



r l

Erklärung zu Abbildung 3:

Katze: rechtes Auge: Atropin 1 : 2000
linkes „ d-Hyoscyamin 1 : 1000

Die Tabelle und die Abbildung dieses Versuches zeigen die fast gleiche Wirksamkeit von Atropin 1 : 2000 und d-Hyoscyamin 1 : 1000, wodurch der Versuch 10, der ergab, daß das Atropin doppelt so stark wirkt als d-Hyoscyamin, bestätigt wird.

Zusammenfassung der Versuche am Katzenauge in situ.

Das d-Hyoscyamin ist nach obigen Versuchen am Katzenauge in situ bei direkter Einträufelung in den Bindehautsack bezüglich der Mydriasis halb so wirksam wie Atropin und ein Drittel so wirksam wie l-Hyoscyamin, wohingegen das l-Hyoscyamin in der Tat, wie auch Cushny bewiesen hat, doppelt so wirksam ist wie Atropin.

III.

Versuche am Menschenauge.

Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß das d-Hyoscyamin am Katzenauge ein Drittel der Wirksamkeit des l-Hyoscyamin

und die Hälfte der Wirksamkeit des Atropin aufwies, dabei aber ein sehr schnelles Abklingen der Mydriasis erkennen ließ, schien es geboten, am Menschenauge diese Verhältnisse nachzuprüfen; zeigte sich hier eine ebenso gute und schnell abklingende Wirkung wie am Katzenauge, so konnte dies für die Praxis insofern von Wichtigkeit sein als gerade die lange Nachwirkung des Atropin bei einfachen Funktionsprüfungen des Auges recht störend ist und hier ein schnell und nicht nachhaltig wirkendes Mydriatikum am Platze wäre, wie wir es im Homatropin schon besitzen.

Die Versuche wurden an meinen eigenen Augen derart ausgeführt, daß zunächst der Grad der Miosis bei direkter Sonnenlichtbestrahlung bestimmt, und dann in das eine Auge d-Hyoscyamin und in das andere l-Hyoscyamin eingeträufelt wurde. Auch hier wurde sorgfältig darauf geachtet, daß ein Austreten der Alkaloidlösung durch den Tränennasenkanal vermieden und eine genaue Dosis gewährleistet war.

Die Mydriasis wurde ebenfalls bei voller Sonnenlichtbestrahlung bestimmt.

Versuch 13.

l. Auge: l-Hyoscyaminum basic. 1 : 3000
r. Auge: d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000.

Tag u. Zeit	linkes Auge	rechtes Auge
28. II. 27 11^{05}	l-Hyoscyamin 1 : 3000	d-Hyoscyamin 1 : 1000
11^{30}	beginnende Erweiterung	unverändert
11^{45}	1/4 erweitert	eben sichtbare Erweiterg.
12^{00}	1/2 erweitert	1/3 erweitert
12^{15}	3/4 erweitert	1/2 erweitert
12^{30}	fast maximal erweitert	3/4 erweitert
1^{15}	unverändert	fast maximal erweitert
4^{50}	„	auf 3/4 zurück
7^{30}	„	auf 1/2 zurück
1. III. 8^{00}	auf 1/2 zurück	auf 1/4 zurück
3^{45}	auf 1/3 zurück	normal
2. III. 9^{00}	auf 1/4 erweitert	—
4^{30}	fast normal	—
3. III. 8^{30}	normal	—

Dieser Selbstversuch zeigt, daß auch am normalen Menschenauge das d-Hyoscyamin 1 : 1000 schon nach verhältnismäßig kurzer Dauer der Einwirkung eine beträchtliche Erweiterung der Pupille verursachte, und daß nach 130 Minuten Einwirkungsdauer eine dem l-Hyoscyamin 1 : 3000 gleich starke Erweiterung der Pupille sich einstellte, die aber nach weiteren 3 Stunden und 35 Minuten bedeutend zurückgegangen war; schon am Abend des Versuchstages war eine verhältnismäßig gute Lichtreaktion des mit d-Hyoscyamin behandelten Auges möglich, bei dem anderen Auge dagegen erst nach 70 Stunden.

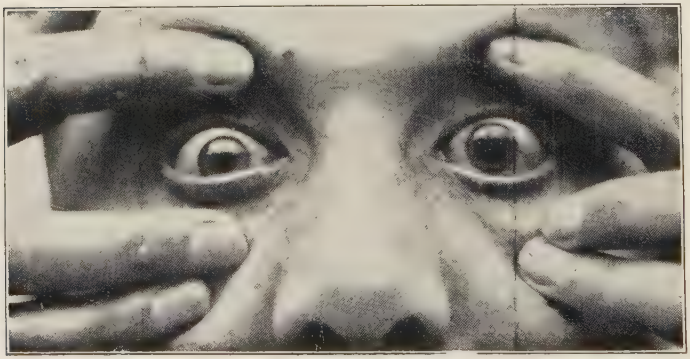
Versuch 14.

l. Auge: d-Hyoscyaminum basic. 1 : 1000

r. Auge: l-Hyoscyaminum basic. 1 : 3000

Tag u. Zeit	linkes Auge	rechtes Auge	Bemerkungen
12. III. 27 9^{40}	d-Hyoscyamin 1 : 1000	l-Hyoscyamin 1 : 3000	Pupillen beiderseits bei starker Sonneneinwirkung vor dem Einträufeln auf $1^1/_2$—2 mm verengt!
9^{55}	unverändert	beginnende Erweiterg.	
10^{05}	3,5 mm erweitert	8,0 mm erweitert	
10^{30}	7,0 mm erweitert	unverändert	
11^{25}	Photo	Photo	
12^{30}	7,0 mm erweitert	8,0 mm erweitert	
3^{00}	6,0 mm erweitert	unverändert	
7^{00}	5,0 mm erweitert	„	
13. III. 10^{00}	2,5 mm erweitert	5 mm erweitert	
5^{00}	normal	4 mm erweitert	
14. III. 8^{15}	—	3,5 mm erweitert	
5^{00}	—	3 mm erweitert	
15. III. 10^{30}	—	2,5 mm erweitert	
6^{00}	—	normal	

Abbildung 4:



r l

Erklärung zu Abbildung 4:

Selbstversuch des Verfassers: rechts l-Hyoscyamin 1 : 3000
links d- „ 1 : 1000

Nach einigen Ruhetagen habe ich denselben Versuch wiederholt, nur mit dem Unterschiede, daß dieses Mal ein Wechsel der beiden Alkaloide insofern vorgenommen wurde, als das linke Auge mit l-Hyoscyamin und das rechte mit d-Hyoscyamin behandelt wurde.

Auch dieser Selbstversuch zeitigte dieselben Ergebnisse, wie der vorige, doch trat die Wirkung beiderseits noch bedeutend schneller ein als beim ersten Selbstversuch.

Eigentümlich war indes bei diesem Versuch, daß am Tage nach dem völligen Abklingen der Mydriasis ohne irgendwelche anderen Einwirkungen eine allmählich einsetzende, ständig zunehmende ovale Erweiterung der Pupille des zuletzt mit l-Hyoscyamin behandelten Auges eintrat, einhergehend mit starkem Verschwommensein und leicht ziehenden Schmerzen. Diese Erscheinung war am nächsten Morgen fast wieder verschwunden, trat aber plötzlich nochmals wieder ein, wenn auch in geringerem Maße, indem plötzlich ein mit zerrendem Gefühl abfallender Schleier die Mydriasis herbeiführte. Bei einer daraufhin vorgenommenen Augenuntersuchung und 14tägigen Beobachtung in der hiesigen Universitätsaugenklinik konnte außer einer für noch etwa zwei Tage bestehenden Anisokorie und einer am 7. Tage darauf festgestellten deutlich verlangsamten Reaktion der Pupille keine Abnormität beobachtet werden. Das Sehvermögen und Gesichtsfeld waren immer normal.

Zusammenfassung zu den Selbstversuchen am Menschenauge.

Die beiden hier mitgeteilten Versuche haben ergeben, daß das d-Hyoscyamin fast ein Drittel von der Wirksamkeit des l-Hyoscyamin besitzt, und daß wie am Katzenauge so auch am Menschenauge die Wirkung des d-Hyoscyamin sehr schnell abklingt.

Dieser Befund läßt die Anregung gerechtfertigt erscheinen, d-Hyoscyamin anstelle von Atropin und auch von Homatropin zu diagnostschen Zwecken in der Augen-

heilkunde zu verwenden. Doch dürfte es mit Rücksicht auf die beobachteten Folgeerscheinungen angebracht sein, weitere Versuche am Menschenauge anzustellen, um zu erfahren, ob diese Augenstörungen nicht etwa auf angeborene Abnormitäten meiner Augen zurückzuführen sind, da bereits vor 5 Jahren eine kleine Anisokorie bei einer Allgemeinuntersuchung festgestellt wurde und immer zu beobachten war.

Schlußwort.

Die vorliegenden Untersuchungen am Kaltblüterauge, am Katzen- und Menschenauge haben ergeben, daß in der Wirksamkeit der optisch isomeren Hyoscyamine keine solch großen Unterschiede bestehen, wie sie von Cushny angegeben wurden. Während Cushny das Wirkungsverhältnis von l- zu i- und d-Hyoscyamin wie folgt angab, $1:{}^{13}/_{24}:{}^{1}/_{14}$, ergab sich aus meinen Untersuchungen ein Wirkungsverhältnis von l-Hyoscyamin zu Atropin bezw. zu d-Hyoscyamin wie $1:{}^{1}/_{2}:{}^{1}/_{3}$.

Der große Widerspruch zwischen Cushny's und meinen Ergebnissen dürfte vielleicht so zu erklären sein, daß das d-Hyoscyamin im Organismus erheblich schneller zerstört wird, als das l-Hyoscyamin, was bei der Versuchsanordnung Cushnys (parenterale Zufuhr, langer Weg bis zu den Erfolgsorganen) in höherem Maße in die Erscheinung treten mußte als bei meinen Versuchen, bei denen die Alkaloide am Erfolgsorgan direkt angebracht wurden.

Das schnelle Abklingen der d-Hyoscyamin-Wirkung würde durch einen derartig schnelleren Abbau ebenfalls zwanglos erklärt werden.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. med. et Dr. phil. et Dr. med. dent. h. c. A. Gürber für die Anregungen zu den vorliegenden Untersuchungen sowie für die wertvollen Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aus.

Desgleichen danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. O. Geßner für seine stets bereitwillige Hilfe.

Literatur.

Cushny, Arthur, R. Atropin and the Hyoscyamines — a study of the action of optical isomeres.
(The Journal of Physiol. Bd. 30, 1903/04, S. 176– 194)

Cushny and *Roy Peebles*, The Action of Optical isomere Hyoscines.
(Journ. of Physiol. Bd. 32. 1905, S. 501—510).

O. Geßner, Sitzungsberichte d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. Marburg 1926, Bd. 61. S. 180.

Wirth, K., Zur Pharmakologie des l-, r-, i-Suprarenins (Inaug. Dissertation Marburg 1927).

Ladenburg u. Falck, Arch. f. Anat. u. Phys. 1898, 457.

Poulsson, Arch. f exp. Path. u. Pharm. 27, 309.

Hesse, Journ. f. prakt. Chem. 1901, 64, S. 353.

Lebenslauf.

Ich, *Franz Anton Wallenhorst*, kath. Konfession, wurde am 12. I. 96 zu Wallenhorst, Kr. Osnabrück, als Sohn des Schuhmachermeisters u. Erbkötters *Franz Wallenhorst* und dessen Ehefrau *Luise*, geb. Grothaus geboren. Von meinem 6. Lebensjahre ab besuchte ich die Volksschule in Wallenhorst. Ostern 1911 wurde ich nach vorheriger Privatvorbereitung in Latein, Französisch u Mathematik in die Untertertia des Gymnasium Carolinum zu Osnabrück aufgenommen. Am 23. 9. 1915 verließ ich das Gymnasium mit Oberprimareife, um dem Rufe der Fahne zu folgen. Am 31. 12. 1918 wurde ich aus dem Heeresdienst entlassen. Im 1. Zw. S. 1919 und S. S. 1919 studierte ich Theologie in Münster, erhielt am 11. April 1919 das Zeugnis der Reife auf Grund des Ministerialerlasses vom 9. II. 1919 U II 43 b. Vom 2. Zw. S. 1919 ab studierte ich Medizin, zunächst in Münster, dann in Freiburg i. Br. und zuletzt in Marburg. Hier bestand ich am 11. 11. 26 die ärztliche Prüfung. Die vorgeschriebene Medizinapraktikantenzeit erledigte ich am Parmakologischen Institut und an der Medizinischen Poliklinik in Marburg.

Meine akademischen Lehrer während meines medizinischen Studiums waren:

zu Münster:

Ballowitz, Beneke, Rosemann, Schenk, Schmidt und Stempell,

zu Freiburg:

Aschoff, Bulius, Eden, Küpferle und Straub,

zu Marburg:

Berblinger, Bielschowski, Bonhoff, Burckhardt, Esch, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Kehl, Läwen, Moog, Ed. Müller, Rieländer, Ruete, Schenck, Schwenkenbecher, Stargardt†, Stertz, Uffenorde, Versé, Zangemeister.